Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 1211

BUENOS AIRES, 01 MAR 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-020539-11-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GADOR S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto DANANTIZOL - DANANTIZOL 20 / METIMAZOL, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 5 mg - 20 mg, autorizado por el Certificado N° 13.916.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 95 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

DISPOSICIÓN Nº 1211

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 46 a 72, desglosando de fojas 46 a 54, para la Especialidad Medicinal denominada DANANTIZOL – DANANTIZOL 20 / METIMAZOL, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 5 mg – 20 mg, propiedad de la firma GADOR S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 13.916 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos y prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-020539-11-1

DISPOSICIÓN Nº 1211

js

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

1211

A.N.M.A.T. - MESA DE ENTRADAS - FOLIO 46

Proyecto de prospecto propuesto

DANANTIZOL – DANANTIZOL 20®

METIMAZOL 5 mg – 20 mg

Comprimidos

Venta bajo receta | Industria Argentina

COMPOSICION

Cada comprimido de **DANANTIZOL®** contiene;

Metimazol	5,00 mg
Excipientes:	
Cellactosa	208,40mg
Croscaramelosa sódica	4,40 mg
Estearato de magnesio	2,20 mg
Opadry YS-1 Blanco	1,00 mg
Opaglos AG 7350	0,05 mg

Cada comprimido de **DANANTIZOL® 20** contiene:

Metimazol	20,00 mg
Excipientes:	
Croscaramelosa sódica	6,60 mg
Óxido de Hierro Amarillo	1,10 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,55 mg
Cellactosa	189,55 mg
Estearato de magnesio	2,20 mg

ACCION TERAPEUTICA

Antitiroideo.

INDICACIONES

GADOR S. A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. Nº 6657

A.N.M.A.T. FOLIO 47 MESA DE ENTRADAS

Tratamiento médico del hipertiroidismo. Preparación para la tiroidectomía subtotal o la terapia con iodo radioactivo.

ACCION FARMACOLOGICA

DANANTIZOL® y DANANTIZOL® 20 inhiben la síntesis de las hormonas tiroideas. El metimazol no inactiva la tiroxina ni la triyodotironína existente y no interfiere con la efectividad de las hormonas tiroideas administradas en forma exógena.

En base al peso, el metimazol es 10 veces más potente que el propiltiauracilo aunque su acción dura menos tiempo.

FARMACOCINETICA

La biodisponibilidad del metimazol por vía oral es del 93%. Su absorción es enlentecida por la administración conjunta con alimentos. Su eliminación ocurre mediante biotransformación hepática. No se ha demostrado la existencia de metabolitos activos. Su metabolismo se halla disminuido en las enfermedades hepáticas severas. La excreción de metimazol se efectúa por vía renal. El tiempo a la concentración sérica pico ocurre aproximadamente entre los 30 y 60 minutos de la administración por vía oral, y el tiempo al efecto pico es de 4 -7 semanas. Se concentra activamente en la glándula tiroides. Su volumen de distribución es de 0,6 L/kg. Su unión a proteínas no es significativa. La vida media de eliminación es de 5 - 6 horas.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

La dosis diaria debe ser administrada en 3 tomas iguales, con intervalos de 8 horas:

Adultos

Dosis inicial:

- *Hipertiroidismo leve:* 15 mg/día.

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. Nº 9957

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS FOLIO 48

- *Hipertiroidismo moderadamente severo:* 30 - 40 mg/día.

- *Hipertiroidismo severo:* 60 mg/día.

Dosis de mantenimiento: De 5 a 15 mg diarios.

Niños

Dosis inicial: 0,4 mg/kg de peso corporal por día, fraccionada en 3 tomas, con intervalos de 8 horas.

Dosis de mantenimiento: aproximadamente la mitad de la dosis inicial. Esta debe ser individualizada evaluando el cuadro clínico y los datos del laboratorio.

Como tratamiento previo a la intervención quirúrgica administrar metimazol hasta lograr la normalización tiroidea; suspender la medicación 10 -12 días antes del acto quirúrgico, prescribiendo yoduro de potasio durante dicho lapso.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a los componentes. Amamantamiento.

ADVERTENCIAS

Cuando se indican las dosis más altas es necesario realizar un control de los parámetros hematológicos y de las funciones de la médula ósea y del hígado.

Es posible la ocurrencia de leucopenia, trombocitopenia y anemia aplástica. El 12% de los pacientes adultos y el 25% de los niños pueden padecer leucopenia leve cuando son tratados con agentes antitiroideos; además, el 10% de los pacientes hipertiroideos *no* tratados tienen niveles leucocitarios por debajo de 4.000/mm^3. Los pacientes deben ser instruidos en reportar síntomas de agranulocitosis tales como fiebre y dolor de garganta.

Discontinuar la medicación en presencia de agranulocitosis, anemia aplástica, hepatitis, dermatitis exfoliativa o de síntomas o signos que sugieran una disfunción hepática tales como ictericia, anorexia, prurito y dolor en hipocondrio derecho. Se ha

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. Nº 3957

informado raramente casos de hepatitis fulminante, necrosis hepática, ictericia colestática, encefalopatía hepática y muerte.

Debe discontinuarse la droga ante la evidencia clínica significativa de alteración hepática, inclusive ante aumentos de las transaminasas de 3 veces por encima del límite máximo normal.

Administrar bajo estricta vigilancia en pacientes con obstrucción traqueal por compresión extrínseca (bocio) y en pacientes anémicos o tratados con otras drogas que pudieran provocar agranulocitosis.

PRECAUCIONES

Debe monitorearse el tratamiento con los parámetros clínicos de la función tiroidea y dosajes periódicos de TSH. Ante la presencia de TSH elevada, debe considerarse una reducción de la dosis. Además debe monitorearse la función hepática, los niveles de transaminasas y un recuento de células de la sangre. Debido a que metimazol puede causar hipoprotrombinemia y sangrado, el tiempo de protrombina/RIN también debe ser monitoreado.

Generales: Los pacientes en tratamiento deben ser controlados e informados para que concurran al médico ante evidencias de encontrarse enfermo, en especial si presenta dolor de garganta, fiebre, dolor de cabeza o malestar general. En estos casos controlar los parámetros hemáticos, en especial si reciben o recibieron otros medicamentos susceptibles de causar agranulocitosis.

La incidencia de rash cutáneo (erupciones máculo-papulares) o prurito es del 3 al 5%. Estas reacciones pueden ser dosis-dependientes. Se debe tener en cuenta que el rash cutáneo puede ser un signo de vasculitis.

Las artralgias pueden indicar el desarrollo de una severa poliartritis migratoria y transitoria conocida como "síndrome de artritis de los antitiroideos"; estos síntomas deberían estimular a la discontinuación de la droga.

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.088

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. Nº 3957

A.N.M.A.T. FOLIO 50 MESA DE ENTRADAS

Ante procedimientos quirúrgicos es necesario controlar el tiempo de protrombina y coagulación.

Interacciones con otras drogas

Se han reportado incrementos y disminución de la anticoagulación inducida por warfarina. En pacientes hipertiroideos el metabolismo de los factores de coagulación K dependientes está aumentado. Las drogas antitiroideas al reducir el grado de hipertiroidismo disminuyen el metabolismo de estos factores resultando en un incremento de los efectos de los anticoagulantes orales. En el caso de pacientes con terapia anticoagulante y eutiroideos, las drogas antitiroideas pueden desarrollar hipoprotrombinemia si éstos son discontinuados y si se genera tirotoxicosis nuevamente. Por lo tanto el tratamiento con metimazol y warfarina requiere un intensivo y frecuente monitoreo, dado que las alteraciones en la función tiroidea afectan la respuesta a la anticoagulación.

Los pacientes hipertiroideos poseen una eliminación acelerada de la teofilina y aminofilina, que retorna a los parámetros normales cuando estos pacientes se convierten en eutiroideos. Por ese motivo se debe disminuir la dosis de teofilina o aminofilina según el estado clínico del paciente.

La amiodarona contiene un 37% de iodo, en consecuencia su uso disminuye la respuesta de los agentes antitiroideos. La deficiencia de iodo aumenta la respuesta a los agentes antitiroideos.

El hipertiroidismo puede causar un aumento en la depuración de los β-bloqueantes por lo que podría ser necesaria una reducción de la dosis del β-bloqueante cuando el paciente se convierta en eutiroideo.

Los niveles plasmáticos de los digitálicos pueden aumentar cuando un paciente hipertiroideo en tratamiento estable con digitálicos se torna eutiroideo. Es posible que en estos casos la dosis de los digitálicos deba ser reducida.

No se han estudiado interacciones con comidas, hierbas y pruebas de laboratorio.

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. Nº 9957

A.N.M.A.T. FOLIO 51 MESA DE ENTRADAS

Carcinogénesis, mutagénesis y tumorogénesis

En animales de experimentación que recibieron metimazol durante 2 años, se demostró hiperplasia, adenoma y carcinoma de tiroides en los grupos a quienes se les administró las dosis más altas; no fue así en el grupo tratado con dosis bajas. Han sido observados adenomas pituitarios.

Embarazo y reproducción

El metimazol puede causar daño fetal si es administrado durante el embarazo e inducir bocio y cretinismo. Además en niños nacidos de madres que han recibido metimazol durante el embarazo se han visto casos de aplasia cutis, manifiesta como defectos del cuero cabelludo. Dado que estos defectos no se han visto con propiltiouracilo se prefiere esta droga antitiroidea en mujeres embarazadas.

En caso de embarazo, la paciente deberá comunicarlo al médico tratante, quien le informará de los potenciales riesgos para el feto y determinará la conducta terapéutica a seguir.

El metimazol utilizado adecuadamente es una droga efectiva en el hipertiroidismo complicado con embarazo. En estos casos es posible que se requiera una disminución de la dosis y la interrupción del tratamiento de 2 a 3 semanas antes del parto.

Lactancia

Metimazol se excreta en la leche materna por lo que su uso está contraindicado en las madres durante la lactancia.

Empleo en pediatría

No se han realizado estudios formales en la población pediátrica

(Ver Posología y Forma de Administración).

Empleo en geriatría

No se han realizado estudios formales en esta población

REACCIONES ADVERSAS

GADOR S. A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. Nº 9957

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS FOLIO 72

El listado de reacciones adversas clasificadas por aparato y por frecuencia, se presenta a continuación. Se califica como *frecuentes* a las que se presentan con una frecuencia mayor del 10%; *ocasionales* a las que se observan entre un 1 y un 10% de los casos y *raras* a las que presentan una frecuencia menor del 1%.

Las siguientes reacciones adversas se han descripto en menos del 1% de los pacientes:

Generales: fiebre inducida por droga, leucopenia (dolor de garganta, tos, escalofríos, ronquera, úlceras bucales), síndrome símil-lupus, síndrome de hipoglucemia autoinmune (que puede resultar en coma hipoglucémico), edema, anorexia.

Digestivas. trastornos del gusto, náuseas, vómitos, dispepsia, ictericia, dolor en hipocondrio derecho, hepatitis (con persistencia de la ictericia por varias semanas luego de la discontinuación de la droga), ictericia colestática, edema de las glándulas salivares, necrosis hepática, hepatitis fulminante, encefalopatía y muerte.

Hemolinfáticas: agranulocitosis, anemia aplástica, granulocitopenia, trombocitopenia, linfadenopatías, periarteritis, hipoprotrombinemia, sialadenopatía, linfadenopatía.

Musculoesqueléticas. artralgias, artritis, mialgias.

Nerviosas. neuropatía periférica, vértigo, parestesias, cefaleas, somnolencia.

Dermatológicas. rash, urticaria, prurito, pérdida anormal del cabello, pigmentación de la piel.

Urogenitales. nefritis.

SOBREDOSIFICACIÓN

Los síntomas pueden incluir náuseas, vómitos, malestar epigástrico, dolor de cabeza, fiebre, dolor articular, prurito y edema. La anemia aplástica o agranulocitosis puede ponerse de manifiesto en horas o días. Menos frecuentes son: hepatitis, síndrome nefrótico, dermatitis exfoliativa, neuropatías y estimulación o depresión del S.N.C. La

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. Nº 3967

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS FOLIO 53

agranulocitosis es generalmente asociada con dosis diarias mayores de 40 mg en pacientes mayores de 40 años de edad.

No hay información disponible de la dosis letal media de la droga o de las concentraciones en fluidos biológicos asociadas con toxicidad o muerte.

Mantener libre las vías aéreas y buena ventilación y perfusión tisular.

La absorción gastrointestinal puede ser disminuida con carbón activado, emesis o lavado gástrico. En muchos casos es más efectivo el uso de carbón activado más que la emesis o el lavado gástrico.

No se han establecido los beneficios de la diálisis y la diuresis forzada en el tratamiento de la sobredosis.

Luego de la cuidadosa evaluación clínica del paciente, de la valoración del tiempo transcurrido desde la ingesta o administración, de la cantidad de medicación ingerida y descartando la contraindicación de ciertos procedimientos, el profesional decidirá la realización o no del tratamiento general de rescate.

"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247.

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777

Optativamente otros Centros de Toxicología".

PRESENTACIONES:

DANANTIZOL®: Envases conteniendo 10, 20, 25, 40, 50, 100, 200 y 500 comprimidos, siendo el último para Uso Exclusivo Hospitalario.

DANANTIZOL® 20: Envases conteniendo 20, 30, 60 y 100 comprimidos.

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. Nº 9957

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS FOLIO 57

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Manténgase a temperatura ambiente (15° a 30°C), a resguardo de la luz.

"Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica".

"MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

Gador

Al Cuidado de la Vida

Obtenga mayor información visitando nuestro sitio en internet: www.gador.com.ar

o solicítela por correo electrónico: info@gador.com.ar

GADOR S.A.

Darwin 429 - C1414CUI, Buenos Aires - Tel: 4858-9000

Directora Técnica: Olga N. Greco - Farmacéutica.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 13.916

Fecha última revisión: __/__

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. Nº 9957